Aus der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité-Berlin.
(Vorstand Geheimrat Sauerbruch).

Über die Technik des Mineralstoffwechselversuchs bei der Ratte.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Gerhard Krull

aus Neukölln.

Tag der Promotion: 15. Mai 1935.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

88

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité-Berlin.
(Vorstand Geheimrat Sauerbruch).

Über die Technik des Mineralstoffwechselversuchs bei der Ratte.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Gerhard Krull

aus Neukölln.

Tag der Promotion: 15. Mai 1935.

Buchdruckerei Thiele, Gütersloh i. Westf.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. F. Holtz,

Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. Sauerbruch.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zur Ausführung von Mineralstoffwechselversuchen ist die Ratte besonders geeignet, da infolge der Kleinheit des Versuchstieres die Beschaffung eines homogenen Futters keine höheren Kosten verursacht, und die absolut geringe Menge von Harn und Kot das quantitative Sammeln und Verarbeiten der Ausscheidungen erleichtert.

Die Verwendung der üblichen weißen Laboratoriumsratten hat sich nicht als zweckmäßig erwiesen, denn diese Tiere sind wenig widerstandsfähig und halten daher Mineralstoffwechselversuche, die sich über Monate hinziehen, nicht aus, besonders wenn in dieser Zeit das Stoffwechselgleichgewicht durch Zufuhr von Medikamenten erheblich gestört wird. Es wurde daher die wilde graue Wanderratte mit der grauen Ratte gekreuzt, die sich vielerorts in den Zuchten der weißen Laboratoriumsratten findet. Die Nachkommen dieser Kreuzungen sind äußerst widerstandsfähig, auch nicht so scheu und wild, daß sie für Stoffwechselversuche ungeeignet erscheinen.

Für die Unterbringung der Versuchstiere wurde in Anlehnung an das von Maccallum beschriebene Modell folgender Käfig konstruiert (Abb. 1): Die Ratte sitzt in einem zylindrischen Behälter, der oben durch einen bleibeschwerten Deckel aus Maschendraht geschlossen ist; der Boden des Käfigs besteht aus einem weitmaschigen Drahtsieb, durch das Kot und Harn in einen großen Glastrichter hinabfallen können. Während sich der Kot auf einer Glasspirale im Grunde des Trichters sammelt, fließt der Harn zwischen den Windungen der Spirale durch das Trichterrohr in ein Sammelgefäß (Erlenmeyerkolben). Der Seitenwand des Käfigs ist ein zylindrisches Rohr eingesetzt, das am Ende zu dem Behälter für das gläserne, etwa 40 ccm fassende Futtergefäß führt (Deckel mit Bajonettverschluß). Die Maße des Ansatzrohres sind so gewählt, daß das Tier den Kopf gerade bis zu dem Futternapf vorschieben, sich aber nicht in dem Rohr umwenden kann. Es wird hierdurch gezwungen, auch beim Fressen dauernd mit seiner hinteren Körperhälfte am Boden zu bleiben und es kann kein Harn oder Kot im Seitenrohr oder Futternapf verloren gehen. Allerdings gibt es Ratten, die aufgenommenes Futter wieder ausspeien. Diese Tiere sind für Stoffwechselversuche ungeeignet. Die Käfige stehen in Thermostaten bei einer konstanten Temperatur von 23° C. Es hat sich gezeigt, daß Temperaturschwankungen der Umgebung wesentliche Schwankungen des Stoffwechsels hervorrufen. Oft ist es schwierig, eine nur wenig schwankende Versuchsvorperiode zu erhalten, vor allem deswegen, weil die Tiere trotz

konstanter Nahrungsaufnahme bald mehr, bald weniger Kot ausscheiden, während die Konzentration des Mineralsalzgehaltes in engen Grenzen konstant ist.

Zur Ernährung dient ein genau analysiertes breiiges Futtergemisch von konstanter Zusammensetzung. Die breiige Beschaffenheit verhindert, daß die Tiere das Futter zwischen den Pfoten in den Käfig verschleppen. Eine solche Versuchsdiät muß eine ausreichende Ernährung gewährleisten, sodaß das Körpergewicht des Versuchstieres dauernd konstant bleibt; sie muß genügend Ballaststoffe enthalten und derart zusammengesetzt sein, daß ein gleichmäßiger fester Kot gebildet wird. Sie muß selbstverständlich genügende Mengen an Vitaminen und Mineralsalzen aufweisen, und das quantitative Verhältnis der verschiedenen Mineralstoffe zueinander soll zunächst möglichst optimal sein. Es ist vorteilhaft, recht wasserarme Nahrungsbestandteile zu verwenden in Rücksicht auf die Haltbarkeit und die Gewichtsveränderungen, die beim längeren Aufbewahren eintreten können. Um Schwankungen in der quantitativen Zusammensetzung der einzelnen Nahrungsbestandteile sicher zu vermeiden, ist es erforderlich, den gesamten Nahrungsbedarf für einen Stoffwechselversuch in einer Portion zu beschaffen und sogleich durch Mahlen und Sieben die einzelnen Bestandteile in ein völlig homogenes Pulver zu verwandeln. Die verschiedenen Salze, die dem Futter beigesetzt werden, sind in Lösung vorätig zu halten; denn nach den Analysen ist es unmöglich, durch Mischen verschiedener zum Teil hygroskopischer Salze in trockenem Zustand ein durch und durch gleichmäßig zusammengesetztes Pulver zu gewinnen. Die für die Tiere erforderliche Wassermenge wurde dann dem Futter direkt zugesetzt, sodaß sich die Anbringung von Trinkgefäßen erübrigte; auf diese Weise ist das Verhältnis der aufgenommenen festen Nahrungsbestandteile zur aufgenommenen Wassermenge konstant.

Es wurden bei meinen Versuchen 2 Futtergemische verwendet, eine calcium- und phosphorreiche und eine calcium- und phosphorarme Diät folgender Zusammensetzung:

Ca und P reich.

Fleischmehl	45,0 g
Weizenschrot	45,0 g
Maisschrot	45,0 g
Gelatine	20,0 g
Lebertran	1,0 g
Salzlösung I	20,0 ccm
Salzlösung II	40,0 ccm
Dest. Wasser	700,0 ccm

Ca und P arm.

Weizenkleber	40,0 g
Weizenstärke	40,0 g
Maisschrot	45,0 g
Salzlösung I	20,0 ccm
Salzlösung III	40,0 ccm
Dest. Wasser	700,0 ccm
Lebertran	1,0 g

Zusammensetzung der Salzlösungen:

Salzlösung I (alkalisch):

Na_2SO_4 + 10 aq	32,0 g
KOH	45,0 g
NaOH	16,0 g
KJ	0,1 g

Aq. dest. ad. 1000 ccm.

Salzlösung II (sauer):

$MgCl_2$ + 6 aq.	20,0 g
$FeCl_3$	1,0 g
$CaH_4(PO_4)_2$+1 aq.	114,0 g
HCl, 38%ig (conc. S = 1,19)	20,0 ccm

Aq. dest. ad 2000 ccm.

Salzlösung III (sauer):

$MgCl_2$	20,3 g
$FeCl_3$	1,0 g
HCl, 38%ig	120,0 ccm
Aq. dest.	ad 2000 ccm

Die getrennte Herstellung einer sauren und einer alkalischen Lösung ist nötig, da sonst Ausfällungen stattfinden.

Zubereitung der kalk- und phosphorreichen Nahrung:

Die Gelatine wird in einen gewogenen Topf mit etwa 500 ccm dest. Wasser gelöst, 20 ccm der Salzlösung I zugefügt. Die Mehle werden vorsichtig unter Umrühren zugesetzt, wobei keine Klumpen entstehen dürfen. Jetzt rührt man 40 ccm der Lösung 2 hinein. Das Ganze muß eine halbe Stunde auf dem Wasserbade ziehen. Während des Abkühlens ist die Diät von Zeit zu Zeit durchzurühren, damit ein gleichmäßiger Brei entsteht. Die fehlende Wassermenge ist unter Kontrolle des Gewichts von Topf plus Inhalt zu ergänzen, sodaß die

fertige Nahrung die geforderten 700 ccm Wasser wirklich enthält. Zum Schluß wird in 1 ccm Lebertran eingerührt. Bevor die gelatinös-breiige Futtermasse völlig erstarrt, wird sie auf die einzelnen gläsernen Futternäpfe in Mengen zu je 32 g verteilt. Das Futter wird im Eisschrank aufbewahrt, muß aber vor der Fütterung auf Zimmertemperatur gebracht werden.

Bei der Herstellung der kalk- und phosphorarmen Nahrung werden sämtliche Zutaten zu einem glatten Brei verrührt und eine halbe Stunde aufs Wasserbad gesetzt. Die Fertigstellung der Diät geschieht in gleicher Weise wie bei der kalk- und phosphorreichen Diät.

Die zum Versuch verwandten Ratten im Gewicht von etwa 170 bis 220 g fressen am Tage 2 Rationen zu je 32 g Futter. Die einzelne Ratte erhält im ersten Versuch tägl.

Fleischmehl	3,14 g
Weizenschrot	3,14 g
Maisschrot	3,14 g
Gelatine	1,4 g
im 2. und 3. Versuch Weizenkleber	2,89 g
Weizenstärke	2,89 g
Maisschrot	3,14 g

Die Konzentration der verschiedenen Elemente im Futtergemisch des ersten Versuches z. B. ist folgende (berechnet auf das fertige Futter einschl. Wasser):
Stickstoff 0,97%, Calzium 0,18%, Phosphor 0,18%, Wasser 83%, und die einzelne Ratte nimmt täglich 620 mg Stickstoff, 115 mg Calzium, 117 mg Phosphor auf.

Die Ratten werden täglich zur gleichen Zeit gefüttert, und zwar um 9 und um 18 Uhr. Haben die Tiere, wie es nach der Verabreichung von Medikamenten vorkommt, die ihnen vorgesetzte Nahrungsmenge nicht völlig ausgefressen, so werden die Futternäpfe trotzdem gegen frisch gefüllte ausgewechselt. Die Näpfe, deren Gewicht bekannt ist, werden nebst dem nicht ausgefressenen Inhalt bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknet, und es wird der Faktor ermittelt, mit dem das gefundene Trockengewicht zu multiplizieren ist, um das Feuchtgewicht zu erhalten (bei der Versuchsanordnung 5,5).

An jedem 2. bzw. 4. Wechseltage wird der untere Teil der Käfige, bestehend aus Glastrichter, Glasspirale nebst Erlenmeyerkolben zum Auffangen des Harnes, gewechselt. Glastrichter und Glasspirale sind mit Parafinum liq., das mit Benzol 1:2 verdünnt ist, eingeölt, um ein glattes Abfliessen des Harnes zu gewährleisten und das Festkleben des Kotes zu verhindern. Der Erlenmeyerkolben enthält 5 ccm 5 n HCl und 10 ccm aq. dest. (bzw. 15 ccm 1 n HCl)

+ 1 Kristall Thymol, um die Zersetzung des Harnes durch Bakterien, sowie das Entweichen von Ammoniak und das Ausfallen unlöslicher Salze zu verhindern.

Die Trichter bleiben nach dem Wechseln 2 (bzw. 1 Tag) stehen, damit der Kot lufttrocken wird und sich bequem mit einer Pincette von der Spirale absammeln lässt. Die Harngefässe werden einschliesslich Inhalt gewogen, aus diesem Gewicht lässt sich die in den letzten 48 (bzw. 96) Stunden gelassene Harnmenge errechnen. Nach dem Absammeln des Kotes in eine kleine Schale wird der Trichter mehrmals mit heißem destillierten Wasser in das gewogene Harnsammelgefäß ausgespült. Nach dem Überspülen in einen Maßkolben wird der Harn (Reaktion muss sauer sein !) mit Wasser auf 200 ccm aufgefüllt und anschliessend filtriert.

Der Kot wird bei 60° C 24 Stunden getrocknet, dann in einem Kupfermörser gepulvert, bis die ganze Menge leicht durch ein engmaschiges Metallsieb getrieben werden kann. Das Kotpulver kommt anschliessend bis zur Gewichtskonstanz in den Exsiccator.

Ist die Nahrungsaufnahme während des Versuchs gestört, so ist es bei der Berechnung der Bilanzen notwendig, den Zeitpunkt zu kennen, zu dem die aufgenommene Nahrung ausgeschieden wird. Der Versuch (Anfärben der Nahrung) hat gezeigt, dass die Nahrung zwischen der 12. und 24. Stunde nach Fütterung den Darmkanal passiert hat. Die Ausfuhr eines Tages ist also bei der Bilanzberechnung mit der vor 12 bzw. 24 Stunden aufgenommenen Nahrung zu vergleichen. Deshalb ist es vorteilhaft, bei Versuchen, in denen sicher mit Störungen der Nahrungsaufnahme zu rechnen ist, möglichst 1 oder 2 tägig die Ausscheidungen zu analysieren und die Bilanzen zu ziehen.

Analysenmethodik: Ca-analyse. 1 ccm der zu analysierenden Flüssigkeit, die 10 bis 30 mg Ca enthalten darf, wird mit einer 4%igen Ammoniumoxalatlösung, die 4% Natriumacetat enthält, als Ca-oxalat ausgefällt. Die durch H_2SO_4 in Freiheit gesetzte Oxalsäure wird in üblicher Weise mit $KMnO_4$ titriert.
Stickstoffanalyse. 1 ccm der Analyse wird nach der Halbmikrokjedahlmethode analysiert.

Vorbereitung von Harn, Kot und Nahrung zur Analyse.
Ca: Harn und Spülwasser werden mit dest. Wasser auf 200 ccm aufgefüllt. Kot wird 24 Stunden im Thermostat bei 60° C getrocknet, gepulvert, gesiebt und im Exsiccator über Chlorcalcium bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Bestimmung der Tagesmenge: 0,2 bis 0,5 g Kotpulver werden im Porzellantiegel geglüht, mit HCl aufgenommen, auf 50-100 ccm mit Aqua. dest. aufgefüllt.

Nahrung: Eine halbe Tagesration = 32 g fertige Nahrung wird auf dem Wasserbad bis zur Trockene eingedampft, der Rückstand geglüht, die Asche mit HCl aufgenommen und mit Aqua dest. auf 200 ccm (100 bzw. 500) aufgefüllt.
P: Der wie für Ca-Analyse vorbereitete Harn wird noch 5 auf 100 verdünnt.

Die für Kotkalk angefertigte Lösung wird auf PO_4 analysiert, nachdem sie falls nötig, noch verdünnt wurde. Ebenso wird die zur Ca analyse hergestellte Nahrungslösung auf PO_4 analysiert. Der Stickstoff in Harn, Kot und Nahrung wurde nach der Halbmikrokjeldahlmethode analysiert.

Mikrophosphorbestimmung:

Zur Bestimung der Phosphationen mit der Strychninmethode von Embden kombiniert.
Ammoniummolybdat. Xg Ammoniummolybdat werden in 3 x ccm H_2O unter Erwärmen gelöst. Ist die Lösung sogleich trübe, oder entsteht nach längerem Stehen ein geringer Niederschlag, so muß filtriert werden.
Salpetersäure. 2 Volumen reine Salpetersäure conz. s=1 40) werden mit 1 Vol. H_2O gemischt.
Strychninnitrat. 15,0 g Strychninnitrat unter Erwärmen in 1000 ccm H_2O lösen.
Molybdänsalpetersäure. In 3 Vol. der verdünnten HNO_3 wird langsam unter Umschütteln 1 Vol. der Ammoniummolybdatlösung einpipetiert. Die Lösung ist brauchbar, solange sie völlig klar und farblos erscheint.
Fällungsreagenz. Das Reagenz ist stets erst unmittelbar vor der Benutzung darzustellen. In 3 Vol. der Molybdänsalpetersäure unter Umschütteln langsam 1 Vol. Strychninnitratlösung einpipettieren.

Ausführung der Analyse:

In das Analysenkölbchen pipettiert man die betreffende Substanz (1 bis 5 ccm neutrale oder schwach saure Flüssigkeit, enthaltend 10 bis 110 Gamma P als Po_4). Ferner 2 ccm des frisch bereiteten Fällungsreagenz. Das Analysenkölbchen bleibt anschliessend mindestens eine halbe Stunde auf Eis stehen. Der eisgekühlte Kölbcheninhalt wird sodann nach kräftigem Umschütteln durch zuvor gewogene Mikroporzellanfiltertiegel genutscht. Anschliessend wird das Kölbchen in nachstehender Reihenfolge mit eisgekühlten Waschflüssigkeiten ausgespült, 2 mal mit je 1 ccm Fällungsreagenz, das zuvor mit der 5fachen Wassermenge verdünnt wurde, 1 mal mit 1 ccm Aqua. dest. 1 mal mit 1 ccm verdünntem Fällungsreagenz 2 mal mit je 1 ccm Aqua. dest. Hierauf wird der Tiegel selbst

noch 5 mal mit je 1 ccm Aqua. dest. ausgewaschen. Das abtropfende Wasser darf am Schluß der Waschung nur noch ganz schwach sauer reagieren. Nachdem die Tiegel gut trocken gesogen sind, kommen sie auf eine Stunde in den auf 105 bis 110° C erwärmten Trockenschrank. Nach dem Abkühlen 2 mal wiegen.

Berechnung: Der erhaltene Niederschlag multipliziert mit dem Faktor 0,01121 ergibt die Menge P in der Analyse.

Die praktische Anwendung der vorliegenden Stoffwechseltechnik zeigt Versuche über den Einfluss des At 10 auf den Ca und P Stoffwechsel der Ratte. Es ist nötig, das Versuchstier in einer längeren Vorperiode zunächst im Stoffwechselgleichgewicht zu halten. Dann erhalten die Tiere über eine Zeit von mehreren Tagen bis zu Wochen At 10 per os. Es ist wünschenswert, dass während der Versuche keine Störungen in der Nahrungsaufnahme eintreten. Da bei größeren At 10 Gaben eine akute Überdosierung eintritt, so sind die brauchbarsten Versuche die, bei denen kleinere Mengen At 10 über längere Zeiträume verteilt gegeben werden.
Im folgenden Versuch werden grössere At 10 Dosen in kurzer Zeit verabfolgt. In Abständen von 2 Tagen werden dem Futter 3 mal 0,2 ccm At 10=300 ToGr beigemengt. Die Bilanzen wurden 2-tägig gezogen, und zwar derart, dass die Ausfuhr auf 100 Einfuhrteile berechnet wurde.

In diesen Versuch sank das Gewicht der Ratte im Verlauf von 6 Tagen von 186 auf 155 g. Die Ursache der Gewichtsabnahme liegt nur zum kleinsten Teil in der verminderten Nahrungsaufnahme, denn der Gewichtssturz ist auch vorhanden, wenn im chronischen Versuch alles gereichte Futter aufgefressen wird. Die verminderte Kotmenge dagegen kann bei der Betrachtung des Tiergewichtes vernachlässigt werden, da sie ja verhältnismäßig klein ist.

Die Stickstoffbilanz, die in der Vorperiode zwischen 97 und 116 schwankt, zeigt nach der Verabreichung des Präparates einen Anstieg bis 302. Das heißt, die Bilanz wird stark negativ, es wird im Verhältnis zur Aufnahme mehr Stickstoff ausgeführt. Während der Harnstickstoff keine wesentlichen Änderungen aufweist, tritt im Kotstickstoff VP 137 bis 189 mg/tag eine Senkung bis auf 41 mg ein. Die Gesamtausscheidung ist nach At 10 vermindert und auch die Stickstoffkonzentration VP 8,6—9 fällt auf 2,8 ab. Da also trotz verminderter Gesamtausscheidung eine im Verhältnis zur Einfuhr gesteigerte Ausfuhr stattfindet, so muß im Körper ein vermehrter Eiweiß-Abbau stattfinden. Es tritt eine Kachexie ein.

Das Gewicht steigt, nachdem es seinen Ausgangswert in 26 Tagen wieder erreicht hat, auf 205 g weiter an. Im Versuch sinkt die Harnmenge (VP 36 bis 38 cm /Tag) auf 9 ccm /Tag. Die Wasserbilanz

ist zu gleicher Zeit positiv. Dieser Wasserretention folgt eine vermehrte Harnflut, die Wasserbilanz wird negativ,

Die Mineralsalzausscheidungen (Kalk und Phosphor) ist schon während der Harnverminderung sehr ausgeprägt, sodaß ein spärlicher hochgestellter Urin geliefert wird. Die Kotmenge sinkt entsprechend der geringen Nahrungsaufnahme auf 30% des Ausgangswertes.

Die Harnkalkausscheidung, die in der Vorperiode zwischen 4,8 und 5,7 mg pro Tag schwankt, steigt nach At 10 auf 22 mg/Tag und kehrt erst nach 2 bis 3 Wochen zur Norm zurück. Die tägliche Kotkalkausscheidung bewegt sich in der Vorperiode zwischen 83 und 110 mg mit einem Durchschnittswert von 102. Während des Versuches sinkt die Ausscheidung auf 13 mg/Tag als niedersten Wert ab. Noch wochenlang treten in der Nachperiode stärkere Schwankungen auf, deren Gipfel selten die Höhe der Vorperiode erreichen. - Die Konzentration des Kalkes im Kot, die in Grenzen von 5,2 bis 5,5 g % schwankt, fällt nach At 10 auf 1,7 g % und erreicht nach Wochen erst ihren ursprünglichen Wert. Es wird also zur Kotbereitung während des Versuches weniger Kalk verwendet. Das Absinken des Kotkalkes wird durch den Anstieg des Harnkalkes nicht ausgeglichen, die Gesamtkalkausscheidung sinkt also. Die Kalkbilanz bewegt sich in der Vorperiode zwischen 100 und 77 mit einem Mittel von 93. Sie ist im Vorversuch positiv, es wird weniger Kalk ausgeschieden als aufgenommen. Im Versuch hält sie sich zunächt in Höhe des Mittelwertes um dann einmal bis 43 herunterzugehen. Es findet also während einer kurzen Zeit ein vermehrter Ansatz, eine verminderte Kalkausscheidung im Verhältnis zur Aufnahme statt. Dann halten sich die Werte in ursprünglicher Höhe.

Im Vorversuch schwankt der Harnphosphor zwischen 43 und 38 mg/Tag. Er steigt dann nach At 10 bis 53 mg um anschließend auf 30 mg abzusinken. Schnell werden die Normalwerte erreicht. Die tägliche Kotphosphor-Ausscheidung pendelt i. VP. zwischen 54 und 75 mg/Tag, und geht nach der Medikation auf 11 mg herab. Sie kehrt unter Schwankungen zur Norm zurück. Die Phosphorkonzentration des Kotes, in der Vorperiode in Grenzen von 3,4 bis 3,7 g% sich bewegend, fällt nach At 10 bis 0,6 um bald normale Werte zu erreichen. Die Gesamtphosphorausscheidung nimmt im Versuch ab. Die Phosphorbilanz zeigt in der Vorperiode Werte von 80 bis 98. Sie ist demnach positiv, es wird weniger Phosphor ausgeschieden wie aufgenommen. Sie steigt dann im Versuch zunächst bis 140 - überwiegende Ausscheidung - um anschließend bis 62 abzusinken.- Vermehrte Aufnahme -. Sie bewegt sich dann in normalen Werten.

Ca reiche Diät, chronischer Versuch.

Nach mehrwöchiger Vorperiode erhält das Tier täglich 0,03 ccm At 10=6 ToGr ins Futter. Das wird über eine Zeit von 28 Tagen fortgesetzt, sodaß das Tier im Ganzen 168 ToGr erhält. 4 tägig wurden die Bilanzen gezogen. Das Futter wurde stets aufgefressen.

Nach At 10 sinkt das Gewicht des Tieres langsam aber stetig von 200 auf 180 g. Die ausgeschiedenen Harnmengen ändern sich nicht. Die täglich ausgeschiedene Kotmenge zeigt ebenfalls keine wesentlichen Änderungen.

Der Harnkalk schwankte in der Vorperiode zwischen 2,9 und 7,5 mg/Tag. Im Versuch steigt er langsam immer höher an um kurz vor dem Exitus einen Wert von 32,8 mg Tag zu erreichen. Die tägliche Kotkalkausscheidung, im Vorversuch sich in Grenzen von 244 bis 253 mg/Tag bewegend, fällt gleich zu Beginn des Versuches auf 14 mg, um sich dann sofort zu erholen und bis kurz vor dem Exitus in Höhe der Ausgangswerte zu bleiben. Die Kotkalkausscheidung ändert sich nicht.

Die Kalkbilanz bewegt sich in der Vorperiode zwischen 98 und 107. Sie ist vorwiegend negativ, es ist die Ausscheidung größer als die Aufnahme. Nach dem At 10 sinkt die Bilanz auf 76 ab, d. h. sie wird positiv, es wird vermehrt Kalk zurückgehalten. Es werden dann schnell normale Werte erreicht, die einem neuerlichem Absinken erst kurz vor dem Tode Platz machen.

Der Harnphosphor hat in der Vorperiode Grenzwerte von 8,9 und 12 mg/Tag. Im Versuch klettert die Ausscheidung langsam auf 25 mg/Tag. Die Kotausscheidung, die sich im Versuch zwischen 122 und 138 mg/Tag bewegt sinkt nach At 10 auf 93 mg und kehrt bald in eine Höhe zurück, die nur wenig unter der Norm liegt. Die Kotphosphorkonzentration ändert sich nicht wesentlich, sie hält sich während des Versuches an der unteren Grenze der Vorperiode. Die Grenzen der Phosphorbilanz in der Vorperiode sind 91 und 110. Die Bilanz verläuft angenähert der 0 Linie, d. h. Ausscheidung und Aufnahme halten sich das Gleichgewicht. Im Versuch fällt die Bilanz bis 82, dann bewegt sie sich wieder in normalen Werten. Während einiger Tage findet also eine vermehrte Phosphorretention statt.

Ca arme Diät chronischer Versuch.

Nach mehrwöchentlicher Vorperiode erhält das Tier täglich 0.03 ccm At 10 ins Futter. Nach 20 Tagen frißt es die dargereichte Futtermenge nicht, daher wird das Präparat 16 Tage abgesetzt, dann erneut 28 Tage gegeben. Das Tier nimmt also in der ersten Periode 120 ToGr, in der 2. 168 ToGr auf. Die Bilanzen wurden 4-tägig gezogen. Nach der ersten Periode hat die Ratte um 20 g abgenommen, bis zum Ende der 2. Periode nochmal um 26 g. Eine Veränderung der Harnmenge, die im Vorversuch von 32 bis 511 ccm

Tag schwankt, tritt nicht ein. Das Kotgewicht ändert sich nicht. Der Harnkalk, der sich zwischen 2,6 u. 4,6 mg/Tag bewegt, klettert bis 14 mg/Tag im 1.und bis 11,1 im 2. Versuch, nachdem als niedrigster Wert der Zwischenperiode 5,4 erreicht wurde. Bemerkenswert ist, daß der Kalkspiegel noch sank, während die neue Zufuhr schon wieder 8 Tage stattfand. Die Kotkalkausscheidung, in der VP in Grenzen von 5,7 bis 9,6 fällt in der 1. Periode auf 2,9 in der At 10 freien Zeit erfolgt ein Anstieg bis 10,1 mg, dem sich in der 2. Periode ein Absinken auf 3,4 anschließt. Die Konzentration des Kalkes im Kot, die in der Vorperiode zwischen 2.3 und 3.2 g% schwankt, fällt im Versuch auf 1,3 in der 1. Periode und erreicht in der A freien Zeit 3,8 als höchsten Wert. In der 2. Periode sinkt sie ab auf 1,5. Die Ca-Bilanz ist in dem Vorversuch vorwiegend negativ. Es wird mehr Kalk ausgeschieden als aufgenommen. Sie bewegt sich in der Vorperiode zwischen 83 und 142. In der ersten Versuchsperiode steigt nun die Ausscheidung bis 194, also gesteigerte Ausscheidung. Sie sinkt dann in der Zwischenzeit und steigt in der 2. Periode nur wenig an.

Grenzwerte der Harnphosphorausscheidung in der Vorperiode : 12.1 bis 14.8 mg/Tag. Im Versuch Anstieg in der 1. Periode bis 19 in der 2. bis 13.3 mg/Tag.

Der Kotphosphor wird zunächst in Mengen von 10,2 bis 11.5 mg ausgeschieden. Nach dem A fällt er auf 6,2 in der 1. Periode und erreicht in der A freien Zeit eine Höhe von 10,2 in der 2. Periode sinkt dann die Kotphosphorausscheidung bis 3,7 um trotz weiterer Dosierung auf 14,1 anzusteigen. Die Kotphosphorkonzentration VPo 25 bis 0.44 zeigt nach At 10 die Neigung sich in der 1. Periode unter dem Durchschnittswert zu bewegen. In der 2. Fällt sie bis 0.15 ab.

Die Phosphorbilanz VP 101 bis 110 sinkt im Versuch in der 1. Periode bis 90 in der 2. Periode bis 73. In der Zwischenzeit ein Anstieg auf 110. Es wird also durch At 10 vermehrt Phosphor zurückgehalten.

Zusammenfassung:

In der vorliegenden Arbeit wird eine Technik des Stoffwechselversuchs an der Ratte beschrieben. Es werden im besonderen ein Stoffwechselkäfig und die Prüfung der Technik an der Kalk- und Phosphorbilanz von Ratten unter dem Einfluß von At 10 beschrieben, und zwar:

1. Bei kurzdauernder hoher At 10 Dosierung und Ca und P reicher Nahrung.
2. Bei kleineren At 10 Gaben über längere Zeit bei kalk- und phosphorreicher Nahrung.

3. Bei kleineren At 10 Gaben über längere Zeit bei kalk- und phosphorarmer Nahrung.

In allen Versuchen wird durch At 10 eine Gewichtsabnahme hervorgerufen, deren Ursache wahrscheinlich vermehrter Eiweissabbau ist. Nach großen At 10 Dosen tritt eine hochgradige Verminderung der Harnmenge ein, die bei längere Dosierung kleinerer Mengen nie beobachtet wurde.

Die Veränderungen des Mineralstoffwechsels:

Die Menge des täglich durch die Nieren ausgeschiedenen P und Ca, sowie die Kalk- und Phosphorkonzentration im Harn steigen in allen Versuchen an. Der Anstieg erfolgt 2—4 Tage nach der ersten At 10 Gabe. Erst 2 bis 3 Wochen nach Absetzen des Präparates werden die Werte der Vorperiode erreicht. In allen Versuchen sinken die Kalkkonzentration des Kotes und die absolut im Kot ausgeschiedenen Kalkmengen. Die Kalkbilanz wird in den beiden ersten Versuchen nach At 10 positiv, es wird vermehrt Kalk zurückgehalten. Im 3. Versuch wird die Bilanz negativ, es überwiegt die Ausscheidung.

Die Kotphosphorausscheidung sinkt in allen Versuchen, ebenso wie die Kotphosphorkonzentration. Die Phosphorbilanz zeigt im ersten Versuch nach At 10 vermehrte Ausfuhr, im 2. und 3. Versuch dagegen, vermehrten Ansatz.

Schriften.

F. Holtz: Biochem. Zschr. 210, 1-3 1929.
Holtz, Gissel, Roßmann: D. Zschr. f. Chir. 1934. 242, 9+10.
Maccallum: Trans. r. can. inst. 1919 p. 175.

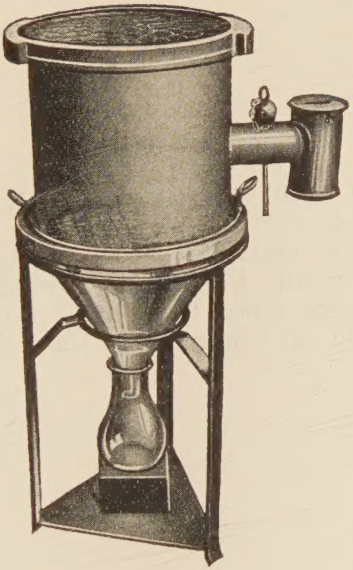

Abb. 1.

Lebenslauf.

Ich, Gerhard Krull, bin geboren am 1. 5. 1910 zu Neukölln. Nach dem Besuch der Oberrealschule zu Erfurt studierte ich Medizin und bestand 1933 das Staatsexamen in Berlin. Als Medizinalpraktikant war ich tätig 4 Monate in Düsseldorf (Innere Klinik der Akademie), 4 Monate Chirg. Univ. Klinik Rostock. Seit September 1934 arbeite ich in der Chirurgischen Univ. Klinik Berlin.